


(19)	<b>Federal Republic of Germany</b>    <b>German Patent Office</b>	(12) (10)  (21) (22) (43)	<b>Published Patent Application DE 41 37 544 A 1</b>  File Number: P 41 37 544.0 Filing Date: 12 Nov. 1991 Date laid open: 13 May 1993	(51)	Int. Cl. <sup>5</sup> : A 61 K 33/40 A 61 K 33/20 A 61 K 7/16
------	--	--	--	------	--

(71) Applicant: Martin HEPPEL, 6701 Niederkirchen (Germany); Dr. Roland KAISER, 6751 Stelzenberg (Germany); Prof. Dr. (med.) Axel KRAMER, O-2200 Greifswald (Germany)  (74) Agents: Eng. (Certified) G. HARWARDT; Eng. (Certified) E. NEUMANN, Patent Attorneys; C. JÖRG, Attorney-at-Law, 5200 Siegburg	(72) Inventor: Prof. Dr. Axel KRAMER, O-2200 Greifswald (Germany)
---	---

(54) Anti-microbial active substance combination on the basis of oxygen-separating compounds

(57) The invention relates to an anti-microbial active substance combination on the basis of oxygen-separating compounds for the antiseptic treatment and disinfection of skin, mucous membranes and wounds in and on the human and animal organism. The object to be attained by the invention is to create anti-microbial active substance combinations on the basis of oxygen-separating compounds which have an increased antimicrobial effectiveness and a broader action spectrum and simultaneously an improved tolerability by the skin and mucous membranes, and which have an overall more favorable use-risk ratio. The combination on the basis of oxygen-separating compounds in accordance with the invention comprises:

- compounds that separate chlorine
- quaternary ammonia compounds
- cation-reactive, surface-active agents

- Taurolidin or aluminum chloride carbamide,
  - Aliphatic carboxylic acids or their salts
  - Urea, allantoin, panthenol or lactic acid
- as single substances or multi-substance mixtures.  
With respect to its antibacterial effectiveness, the combination has a synergistic effect. It has a broader action spectrum and is very well tolerated.



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 41 37 544 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 K 33/40**  
A 61 K 33/20  
A 61 K 7/16

②1 Aktenzeichen: P 41 37 544.0  
②2 Anmeldetag: 12. 11. 91  
④3 Offenlegungstag: 13. 5. 93

DE 41 37 544 A 1

⑦1 Anmelder:

Hepper, Martin, 6701 Niederkirchen, DE; Kaiser,  
Roland, Dr., 6751 Stelzenberg, DE; Kramer, Axel,  
Prof. Dr.med.habil., O-2200 Greifswald, DE

⑦4 Vertreter:

Harwardt, G., Dipl.-Ing.; Neumann, E., Dipl.-Ing.,  
Pat.-Anwälte; Jörg, C., Rechtsanw., 5200 Siegburg

⑦2 Erfinder:

Kramer, Axel, Prof. Dr., O-2200 Greifswald, DE

⑤4 Antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis von Sauerstoff absplaltenden Verbindungen

⑤7 Die Erfindung betrifft eine antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabsplaltenden Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde in und am tierischen und menschlichen Organismus. Die Aufgabe besteht darin, antimikrobielle Wirkstoffkombinationen auf der Basis sauerstoffabsplaltender Verbindungen zu schaffen, die eine erhöhte antimikrobielle Wirksamkeit und ein breiteres Wirkungsspektrum bei zugleich verbesserter Verträglichkeit mit Haut und Schleimhaut aufweisen und die ein insgesamt günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis besitzen. Die erfindungsgemäße Kombination auf der Basis sauerstoffabsplaltender Verbindungen enthält:

- chlorabsplaltende Verbindungen,
- quaternäre Ammoniumverbindungen,
- kationenaktive, oberflächenaktive Wirkstoffe,
- Taurolidin oder Aluminiumchloridcarbamid,
- aliphatische Carbonsäuren oder ihre Salze,
- Harnstoff, Allantoin, Panthenol oder Milchsäure

als Einzelstoffe oder Mehrstoffgemische. Die Kombination weist bezüglich ihrer antibakteriellen Wirksamkeit einen synergistischen Effekt auf. Sie besitzt ein breites Wirkungsspektrum und ist sehr gut verträglich.

DE 41 37 544 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde.

- 5 Nach wie vor besteht ein Bedarf an neuen antimikrobiellen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen mit günstiger Nutzen-Risiko-Relation. Als Kombinationspartner kommen in erster Linie Wirkstoffe mit gesicherter antimikrobieller Effektivität in Frage, von denen keine gesundheitliche Gefährdung bekannt ist. Dies trifft zum Beispiel für Wasserstoffperoxid und weitere sauerstoffabspaltende Verbindungen zu. Für die Desinfektion hat sich Wasserstoffperoxid auf Grund seiner zu geringen Wirksamkeit bei alleiniger Anwendung nicht durchge-
- 10 setzt (Kramer, A.; Hetmanck, R.; Weuffen, W.; Ludewig, R.; Wagner, R.; Jülich, W.-D.; Jahr, H.; Manigk, W.; Berling, H.; Pohl, U.; Adrian, V.; Hübner, G.; Paetzelt, H.; (1987): Wasserstoffperoxid. In: Kramer, A. Weuffen, W. Krasilnikow, A.P.; Gröschel, D.; Bulka, E.; Rehn, D. (Herausgeber): Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik — ausgewählte Wirkstoffe (Handbuch der Antiseptik Band II/3, Volk und Gesundheit, Berlin, S. 447—481). Hinzu kommt, daß bei einem Wirkstoffgehalt oberhalb etwa 1,5% Wasserstoffperoxid mit einer
- 15 weißen Verfärbung der Haut zu rechnen ist. Daher hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Wirksamkeit von Peroxiden zu erhöhen. Bekannt ist das für Kombinationen von Wasserstoffperoxid im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 5% mit Tensiden im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 1%, die aufgrund ihrer Wirksamkeit sogar zur aseptischen Bereitung eingesetzt werden. Ebenso ist die Wirkungsverstärkung von Wasserstoffperoxid durch
- 20 Alkohole, Chlorhexidin, bestimmte Säuren (Ameisen-, Phosphor-, Benzoesäure) sowie durch physikalische Faktoren (UV-Bestrahlung, Ultraschall, relative Luftfeuchte) bekannt. (Handbuch der Antiseptik Band II/3, Volk und Gesundheit, Berlin, S. 447—481). Diese Wirkungsverstärkung ist jedoch mehr additiv als synergistisch.

- Als weitere sauerstoffabspaltende Verbindungen werden Peroxidbildner wie Kaliumperoxomono- bzw. -disulfat, Natriumperborat und Carbamidperhydrat zur Desinfektion bzw. Antiseptik angewendet. Nur zur Desinfektion werden Percarbonsäuren wie Peressigsäure und Perameisensäure bzw. Percarbonsäurebildner wie
- 25 Monoperoxyphthalathexahydrat angewendet.

- Weitere Wirkstoffe mit gesicherter antimikrobieller Effektivität, von denen keine gesundheitliche Gefährdung bekannt ist, sind Natriumhypochlorit und Chloramine, quarternäre Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid und Cetrimid, Octenidin, Taurolidin oder Aluminiumchloridcarbamid. Diese genannten antimikrobiellen Wirkstoffe werden, einzeln eingesetzt, in relativ hohen Konzentrationen, bezogen auf ihre Wirksamkeit,
- 30 angewendet.

- Die auch als Invertseifen bezeichneten quarternären Ammoniumverbindungen haben bei der Anwendung verschiedene Nachteile, wie z. B. ihre eingeschränkte, pH-abhängige bakterizide Wirkung und ihre eingeschränkte antivirale Wirksamkeit. Invertseifen dringen gut in die obere Hornschicht und wirken dort gegen die residente Hautflora. Aus diesem Grunde werden sie in großem Umfang zur Händedesinfektion eingesetzt. Da sie jedoch keine Sporen abtöten, sind sie hierfür nur bedingt brauchbar. Ebenso werden sie durch Eiweiß, Eiter oder Serum inaktiviert.
- 35

Die Verwendung der bisher gebräuchlichen und beispielhaft genannten Einzelwirkstoffe zur Antiseptik und Desinfektion hat einerseits den Nachteil eines geringeren Wirkungsspektrums und andererseits den Nachteil der, aufgrund der in der Regel höheren Einsatzkonzentration, größeren Stoffbelastung der Körperoberfläche.

- 40 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, antimikrobielle Wirkstoffkombinationen auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde zu schaffen, die eine erhöhte antimikrobielle Wirksamkeit und ein breiteres Wirkungsspektrum bei zugleich verbesserter Verträglichkeit mit Haut, Schleimhaut und Wunde aufweisen und die ein insgesamt günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis besitzen.

- 45 Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit einer antimikrobiellen Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die sauerstoffabspaltenden Verbindungen, die in einer Konzentration von 0,025—3% vorliegen, kombiniert sind mit

- chlorabspaltenden Verbindungen in einer Konzentration von 0,01 bis 3% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- 50 — quarternären Ammoniumverbindungen in einer Konzentration von 0,01 bis 1% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffen in einer Konzentration von 0,01 bis 1% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- 55 — Taurolidin oder Aluminiumchloridcarbamid in einer Konzentration von 0,01 bis 1%, oder mit
- aliphatischen Carbonsäuren oder ihren Salzen in einer Konzentration von 0,01 bis 4% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische.

- Zusätzlich wird der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination Harnstoff in einer Konzentration von 0,02 bis 1%, Allantoin von 0,01 bis 0,8% oder Panthenol von 0,05 bis 2,5% als Einzelstoffe oder Mehrstoffgemische zugesetzt.
- 60

- Die chlorabspaltenden Verbindungen, die quarternären Ammoniumverbindungen, die kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffe, Taurolidin und/oder Aluminiumchloridcarbamid und die aliphatischen Carbonsäuren oder ihre Salze sind in der Wirkstoffkombination als Einzelkomponenten oder als Mehrkomponentengemische
- 65 enthalten.

Die Vorteile dieser Zusammensetzungen liegen in den überraschenderweise auftretenden, bemerkenswerten synergistischen Effekten. Durch den Zusatz von Harnstoff, Allantoin und/oder Panthenol und Milchsäure wird gleichzeitig eine außerordentlich verbesserte Haut- und Schleimhautverträglichkeit erzielt. Die Anwenderkon-

zentrationen können niedrig gehalten werden, so daß eine Verringerung toxikologischer Nebenwirkungen eintritt.

Die Kombination mehrerer Wirkstoffe verbreitert das Wirkungsspektrum und gleicht damit Nachteile bezüglich der antimikrobiellen Wirkung von Einzelwirkstoffen aus.

Als sauerstoffabsplattende Verbindungen, für die sich im Prinzip alle ungiftigen und — insbesondere aus praktischen Gründen — unter bestimmten Bedingungen eine Mindestlagerstabilität aufweisende Verbindungen aus den Gruppen der anorganischen und organischen Peroxide, Hydroperoxide und Peroxyverbindungen eignen, werden bevorzugt Wasserstoffperoxid und Kaliumperoxodisulfat eingesetzt.

Aus der Gruppe der chlorabsplattenden Verbindungen werden insbesondere Natriumhypochlorit und Tosylchloramidnatrium, aus der Gruppe der quaternären Ammoniumverbindungen Benzalkoniumchlorid und Cetrimid, aus der Gruppe der aliphatischen Carbonsäuren und ihren Salzen Milchsäure, Aluminiumlaktat, Zitronensäure und Propionsäure, aus der Gruppe der kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffe Octenidin vorzugsweise eingesetzt.

Der Einsatz von Mehrstoffgemischen einzelner Verbindungsgruppen ist für bestimmte Einsatzbedingungen durchaus möglich und auch zweckmäßig. Beispielsweise ist das schnell wirkende Natriumhypochlorit relativ unbeständig insbesondere in Gegenwart von Licht und bei pH-Werten über 7, so daß der Zusatz von Tosylchloramidnatrium innerhalb des angegebenen Konzentrationsbereiches oder als teilweiser Ersatz des Natriumhypochlorits durchaus angezeigt sein kann.

Der Einsatz eines Mehrstoffgemisches vergrößert vorteilhafterweise zusätzlich das Wirkungsspektrum.

Alle anderen hier nicht ausdrücklich genannten Wirkstoffe der oben genannten Gruppen zeigen natürlich ebenfalls erfindungsgemäß die synergistischen Effekte bei der antimikrobiellen Wirksamkeit. Sofern sie toxikologisch unbedenklich und eine Mindestlagerstabilität aufweisen, sind sie vorteilhafterweise in Kombination mit den genannten sauerstoffabsplattenden Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion am und im menschlichen und tierischen Körper geeignet.

Die erfindungsgemäßen antimikrobiellen Wirkstoffkombinationen kommen in wäßrigen Lösungen zum Einsatz, die gegebenenfalls Alkoholanteile enthalten. Der Alkoholzusatz erfolgt zur Verbesserung sowohl der Benetzung als auch der Löslichkeit der Wirkstoffe bei insbesondere längerketigen Verbindungen und/oder zur Verringerung der Viskosität der Wirkstoffkombination. Zugleich bewirkt der Alkoholzusatz eine erhöhte antimikrobielle Wirksamkeit. Insbesondere werden Ethanol, Isopropanol oder n-Propanol verwendet. Bei Anwendung der antimikrobiellen Wirkstoffkombination auf einer Schleimhaut, einer schleimhautähnlichen Oberfläche oder auf einer Wunde sollte die Konzentration nicht höher als 10 Vol.-% sein. Bei normaler Haut kann die Alkoholkonzentration bis zu 70 Vol.-% betragen.

Die Erfindung wird an Hand der nachfolgenden Ausführungsbeispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

#### Die Kombination von Wasserstoffperoxid mit Natriumhypochlorit oder Tosylchloramidnatrium

Die synergistische Wirkungssteigerung der Kombination wurde im Blockierungs-Aktivierungs-Test nachgewiesen.

Das Testprinzip besteht darin, daß der eine Wirkstoff in Verdünnungsstufen im festen Medium enthalten ist und der Kombinationspartner in vier verschiedenen Konzentrationen in ausgestanzte Agarlöcher von 10 mm Durchmesser, die am Boden mit einem Agartropfen abgedichtet sind, einpipettiert wird (Weuffen, W.; Mentel, R. (1968): Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und keimwidriger Wirkung. 22. Mitt.: Orientierende Prüfung einiger Benzylisothiocyanate auf Kombinationseffekte mit anderen Substanzen mit Hilfe des Blockierungs-Aktivierungs-Tests. Pharmazie 23, S. 579—582). Als Testkeim wurde *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt.

Entstehen auf den Platten mit ungehemmtem Keimwachstum um die Stanzlöcher Hemmhöfe bzw. nehmen die Hemmhofdurchmesser im Vergleich zur Kontrollplatte ohne Wirkstoffzusatz im Agar zu, liegt eine Wirkungsverstärkung vor. Kommt es auf unbewachsenen Platten um die Stanzlöcher zur Keimbeseidlung, liegt eine antagonistische Interaktion vor. Es wurde jeweils ein Wiederholungsversuch durchgeführt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist davon auszugehen, daß eine Zunahme des Hemmhofdurchmessers um 2 mm etwa einer Verdopplung der Wirksamkeit entspricht. Damit erreicht die Wirkungszunahme im günstigsten Fall das etwa 20fache der Wirksamkeit von Wasserstoffperoxid allein (Tabelle 1).

Tabelle 1

Wirkstoff im Agarstanzloch	Verdünnung (%)	Durchmesser der Hemmhöfe (mm) (4%) auf der Basis 2 (= 1 : 2 <sup>n</sup> g/ml)				Verdünnungsstufe(n) von H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			
		6	7	8	9	10	11	12	K
Natriumhypochlorit	3,0			45	44	43	40	39	
	1,0			32	31	32	29	27	
	0,5			28	22	22	21	20	
	0,3			26	20	19	20	18	
Tosylchloramidnatrium	1,0	36	33	28	24	26	24	26	
	0,5	26	24	19	20	20	19	19	
	0,2	22	19	16	15	14	15	15	
	0,1	17	16	14	13	13	14	13	

## Beispiel 2

- 20 Kombination von Wasserstoffperoxid mit Milchsäure, Aluminiumlactat, Taurolidin, Aluminiumchloridcarbamid, Octenidin, Cetrimid bzw. Propionsäure

Die Prüfung gemäß Beispiel 1 mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> im Konzentrationsbereich 0,1 bis 3% ergab folgende Wirkungssteigerungen: Wasserstoffperoxid/Milchsäure bis 10fach, mit Taurolidin 4 bis 10fach, mit Aluminiumchloridcarbamid 2 bis 8fach, mit Octenidin 4 bis 10fach und mit Propionsäure 2 bis 10fach.

## Beispiel 3

- 30 Kombination von Kaliumperoxodisulfat mit Milchsäure, Zitronensäure, Tosylchloramidnatrium bzw. Chlorhexidin

Bei Prüfung gemäß Beispiel 1 war für die Kombination von Kaliumperoxodisulfat (1 und 2%) mit Milchsäure (abhängig vom Mischungsverhältnis) eine mehr als 100fache Wirkungsverstärkung, mit Zitronensäure bzw. Tosylchloramidnatrium eine bis zu 14 bis 40fache Wirkungsverstärkung nachweisbar. In Kombination mit Chlorhexidin erreichte die Wirkungsverstärkung etwa den Faktor 1000.

## Beispiel 4

Verbesserung der Verträglichkeit von Wasserstoffperoxid durch Kombination mit Milchsäure

40 Überraschend war die Verbesserung der Verträglichkeit (nachgewiesen an der Chorioallantoismembran) von Wasserstoffperoxid durch Kombination mit Milchsäure. Die Versuchsanordnung war wie folgt: Hühnereier werden 10 Tage lang bebrütet, der Eipol wird abgesägt und die zu prüfenden Lösungen werden auf die freigelegte Chorioallantoismembran aufgetropft (0,1 ml). Die Reizwirkung wird nach folgendem Score beurteilt:

- 45 0 = keine Veränderungen  
 1 = Hyperämie  
 a = leicht  
 b = mäßig  
 50 c = schwer  
 2 = Hämorrhagie:  
 a = vereinzelt  
 b = häufig  
 c = massenhaft  
 55 3 = Koagulation.

Je nach gewählter Wasserstoffperoxidkonzentration wurden Reizwirkungen bis 2a durch Zusatz von 0,01 bis 0,1% Milchsäure nahezu vollständig kompensiert.

## 60 Beispiel 5

Geprüft gemäß Beispiel 4 wurde für folgende Kombinationen eine deutliche Verminderung der Reizwirkung im Vergleich zum Einzelwirkstoff gefunden:

- 65 – Wasserstoffperoxid mit Harnstoff, Allantoin und Panthenol allein und als Dreistoffgemisch (geprüfter Konzentrationsbereich der Zusätze 0,1%),  
 – Kaliumperoxodisulfat mit 0,1% Harnstoff.

## Patentansprüche

1. Antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde, dadurch gekennzeichnet, daß die sauerstoffabspaltenden Verbindungen in einer Konzentration von 0,025—3% kombiniert sind mit
  - chlorabspaltenden Verbindungen in einer Konzentration von 0,01—3% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
  - quarternären Ammoniumverbindungen in einer Konzentration von 0,01—3% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
  - kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffen in einer Konzentration von 0,01—1% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
  - Taurolidin und/oder Aluminiumchloridcarbamid in einer Konzentration von 0,01—1% oder mit
  - aliphatischen Carbonsäuren oder ihren Salzen in einer Konzentration von 0,01—4% als Einzelstoff oder als Mehrstoffgemische und daß zusätzlich
  - Harnstoff in einer Konzentration von 0,02—1%, Allantoin in einer Konzentration von 0,01—0,8%, Panthenol in einer Konzentration von 0,05—2,5%, Milchsäure in einer Konzentration von 0,01—0,1% als Einzelstoffe oder Mehrstoffgemische enthalten sind.
2. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die chlorabspaltenden Verbindungen, die quarternären Ammoniumverbindungen, die kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffe, Taurolidin und/oder Aluminiumchloridcarbamid und die aliphatischen Carbonsäuren oder ihre Salze als Einzelkomponenten oder Mehrkomponentengemische enthalten sind.
3. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die sauerstoffabspaltenden Verbindungen anorganische oder organische Peroxide, Hydroperoxide, Peroxysäuren oder ihre Salze sind.
4. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die chlorabspaltenden Verbindungen Natriumhypochlorit oder Tosylchloramidnatrium sind.
5. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die quarternären Ammoniumverbindungen Benzalkoniumchlorid und Cetrimid sind.
6. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein kationenaktiver, oberflächenaktiver Wirkstoff Octenidin ist.
7. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die aliphatischen Carbonsäuren oder ihre Salze Milchsäure, Aluminiumlaktat, Zitronensäure und/oder Propionsäure sind.

- Leerseite -

**PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**